



Prix scientifiques/Wetenschappelijke prijzen 2016

Prix/Prijs Vicomtesse/Burggravin Valine de Spoelberch

€ 100.000

Remise du prix/Overhandiging van de prijs

S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid & madame Eric Speeckaert

Lauréats/Laureaten:

Equipe de recherche/Onderzoeksgroep

Prof. dr. Ann Massie, PhD & prof. dr. Ilse Smolders, PhD

Vrije Universiteit Brussel - Faculty of Medicine & Pharmacy

Vice-Dean for Student Policy

Center for Neuroscience C4N - Department FASC

Building G - Room G.103

Laarbeeklaan 103, 1090 Brussels, Belgium

T +32 2 477 47 47

amassie@vub.ac.be

www.vub.ac.be/center-for-neurosciences



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

System Xc- as a potential target for novel neuroprotective strategies: focus on parkinson's disease and its psychiatric comorbidities.

De ziekte van Parkinson is, na de ziekte van Alzheimer, de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening. Een verlies van dopaminerge neuronen in de substantia nigra resulteert in een tekort aan de neurotransmitter dopamine ter hoogte van het striatum. De substantia nigra en het striatum zijn cruciale hersenregio's voor het controleren van onze bewegingen en een tekort aan dopamine resulteert aldus in de typische Parkinson-gerelateerde motorische problemen. De pathogenese van de ziekte van Parkinson is multifactorieel en omvat - naar analogie met de meeste neurologische aandoeningen - oxidatieve stress, neuroinflammatie en excitotoxiciteit (celdood ten gevolge van een overstimulatie van ionotrope glutamaat receptoren).

Tot op heden zijn alle behandelingen voor de ziekte van Parkinson symptomatisch, zonder dat ze neurodegeneratie kunnen tegengaan, afremmen of stoppen.

Onze onderzoeksgroep bestudeert, mede dankzij de steun van de Geneeskundige Stichting Koningin Elizabeth, het potentieel van inhibitie van de cystine/glutamaat antiporter systeem xc- als nieuwe behandelingsstrategie voor de ziekte van Parkinson. Deze antiporter neemt cystine op in ruil voor de belangrijkste excitatoire neurotransmitter glutamaat. Opname van cystine zal de cel in staat stellen om meer antioxidanten aan te maken en zich zo te beschermen tegen oxidatieve stress. Systeem xc- wordt dan ook geactiveerd in condities van oxidatieve stress (of inflammatie). Deze verhoogde cystine opname resulteert echter onvermijdelijk in verhoogde en mogelijk toxische glutamaat vrijgave.



Gebruik makend van genetisch gemodificeerde muizen, hebben we aangetoond dat een verlies van systeem xc- geen effect heeft op de 'antioxidant capaciteit' van de hersenen. Echter, deze muizen vertonen sterk gereduceerde extracellulaire glutamaat concentraties in welbepaalde hersengebieden, waaronder het striatum.

In hersenweefsel van muismodellen voor de ziekte van Parkinson kunnen we meer systeem xc- eiwit detecteren in het striatum. Om te achterhalen of deze verhoogde expressie van systeem xc- resulteert in bescherming tegen oxidatieve stress, of eerder bijdraagt aan de pathogenese door een verhoogde vrijgave van glutamaat, hebben we muizen met een genetische deletie van systeem xc- getest in modellen voor de ziekte van Parkinson. Verlies van systeem xc- heeft niet alleen een beschermend effect tegen toxine-geïnduceerde dopaminerge neurodegeneratie (afhankelijk van het toxine is dit effect leeftijdsafhankelijk), maar resulteert ook (in fysiologische omstandigheden) in een reductie van angst en depressief-achtig gedrag, belangrijke co-morbiditeiten van de ziekte van Parkinson (en allerhande andere neurologische aandoeningen).

Verder onderzoek zal uitwijzen of inhibitie van systeem xc- inderdaad een innovatieve behandelingsstrategie kan zijn voor de ziekte van Parkinson, met positieve effecten op psychiatrische co-morbiditeiten.